Aus der Medizinischen Universitätsklinik Marburg
Direktor: Prof. Dr. G.A. Martini

MANOMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN DER SPEISERÖHREN-FUNKTION BEI PATIENTEN MIT EINER POLYNEUROPATHIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Hanns - Ekkehard Luther
aus Waltrop

Marburg 1976

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Marburg
Direktor: Prof. Dr. G.A. Martini

MANOMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN DER SPEISERÖHREN-FUNKTION BEI PATIENTEN MIT EINER POLYNEUROPATHIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Hanns - Ekkehard Luther
aus Waltrop

Marburg 1976

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
am: 6.8.1976

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. F. Neurath
Referent: Prof. Dr. M. Wienbeck
Correferent: Prof. Dr. Dr. H. J. Hering

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Methodik und Krankengut	5
	1. Instrumente und Meßapparate	5
	2. Untersuchungsgang	6
	3. Krankengut	7
III.	Ergebnisse	10
	1. Pharynx und pharyngo-ösophagealer Sphinkter bei Kranken mit einer Polyneuropathie	10
	2. Corpus oesophagi bei Kranken mit einer Polyneuropathie	13
	3. Gastro-ösophagealer Sphinkter bei Patienten mit einer Polyneuropathie	16
	4. Einfluß von Lebensalter und äußeren Faktoren	18
IV.	Diskussion	20
V.	Zusammenfassung	29
VI.	Literatur	31
	Anhang: Tabellen	

I. EINLEITUNG

Die Hauptaufgabe der Speiseröhre beim Schluckakt besteht in der aktiven Beförderung ihres Inhalts vom Pharynx zum Magen. Dies geschieht durch eine peristaltische Wandkontraktion. Zwischen den einzelnen Schluckakten ist die Speiseröhre selbst inaktiv, ihre Enden jedoch zeichnen sich durch eine intrinsische Verschlußtätigkeit aus. Der obere oder pharyngo-ösophageale Sphinkter verhindert den Eintritt von Luft aus dem Pharynx, der untere oder gastro-ösophageale den Rückfluß von peptisch wirkendem Mageninhalt in den Ösophagus. Der obere Ösophagussphinkter ist aus quergestreifter Muskulatur gebildet und anatomisch klar definiert. Seine tonische Verschlußtätigkeit ist durch endoskopische, manometrische und elektromyographische Untersuchungen nachgewiesen (37, 55). Der untere Ösophagussphinkter hingegen besteht aus glatter Muskulatur; das Vorhandensein einer besonderen anatomischen Sphinktermuskelstruktur ist nach wie vor umstritten (23, 47, 65). Funktionell lassen sich aber mittels intraluminaler Druckmessungen die Charakteristika eines Sphinkters nachweisen.

Früher machte man vorwiegend passive, mechanische Faktoren für den gastro-ösophagealen Verschluß verantwortlich (43). In den letzten Jahren konnte jedoch durch klinische und tierexperimentelle Untersuchungen in vivo und in vitro das Vorhandensein eines gastro-ösophagealen Sphinkters gesichert werden, dessen physiologisches und pharmakologisches Verhalten sich von dem des corpus oesophagi wesentlich unterschei-

det (9, 13, 14, 50, 51, 57). Seine Verschlußkraft läßt sich nerval, hormonell und pharmakologisch beeinflussen (7, 16, 32, 44, 45, 48, 49), sie paßt sich den physiologischen Erfordernissen an (14, 48, 56).

Beim Schluckakt wird der Transport des Bolus durch zwei reflektorisch ausgelöste Mechanismen ermöglicht: durch die Erschlaffung der beiden Sphinkteren und durch eine gleichzeitig im Pharynx beginnende monophasische Kontraktion, die sich über den corpus oesophagi bis zum unteren Ende der Speiseröhre peristaltisch fortpflanzt. Nach Ablauf der Kontraktion werden die Sphinkteren wieder verschlossen. Eine intakte vagale Innervation ist Voraussetzung für diese peristaltische Kontraktion (2, 60, 61). Ihre nervale Steuerung erfolgt möglicherweise indirekt über nicht adrenergische inhibitorische Vagusfasern, wobei dann die Kontraktion eine Reaktion auf einen vorausgegangenen hemmenden Impuls wäre (10, 12). Die Erschlaffung des unteren Ösophagussphinkters soll über vagale, nicht adrenergische inhibitorische Nervenfasern ausgelöst werden (10, 12). Eine weitere Voraussetzung für eine regelrechte Ösophagusmotilität ist die Anwesenheit intakter intramuraler Ganglienzellen sowie einer reaktionsfähigen glatten Muskulatur.

Die rasch ablaufenden, minutiös koordinierten Ereignisse während des Schluckaktes sind gegenüber neuralen oder muskulären Schädigungen besonders anfällig. Sowohl als Symptom eigenständiger Krankheiten als auch im Gefolge anderer Grunderkrankungen können Störungen der Funktion der gesamten

Speiseröhre oder einzelner Abschnitte auftreten. Diese Störungen werden entweder klinisch manifest oder verlaufen subklinisch und sind dann nur mit empfindlichen Untersuchungsmethoden feststellbar.

Die intraluminale Druckmessung erlaubt eine genaue Beurteilung der Speiseröhrenfunktion im Ruhezustand und während der Schlucktätigkeit. Anfänglich lieferten diese Messungen nur qualitative Auskünfte (27). Um quantitativ und reproduzierbar messen zu können, ist jedoch eine Dauerdurchströmung der Meßkatheter notwendig (28). Damit können Aufschlüsse über die gastro-ösophageale Sphinkterfunktion und ihre Beziehung zum Rückfluß und zur Dysphagie gewonnen werden (35).

Manometrisch wurde die Speiseröhrenfunktion u.a. bei Diabetikern (36, 40, 53), bei Alkoholikern (67) und, allerdings ohne Katheterperfusion, bei Patienten mit verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen (22) studiert. Dabei zeigte sich, daß Motilitätsstörungen der Speiseröhre auch bei Beschwerdefreiheit der Patienten vorhanden sein konnten. Über die Ösophagusfunktion bei Polyneuropathien anderer Genese als Diabetes und Alkohol ist wenig bekannt. Unbekannt sind auch die Auswirkungen von Polyneuropathien im Gefolge einer zytostatischen Therapie mit Vincristin, einem Alkaloid der Immergrün-Pflanze Vinca rosea, auf die Speiseröhre (4, 6, 25, 54, 62).

Zweck dieser Arbeit war, die Speiseröhrenfunktion bei Patienten mit einer Polyneuropathie mittels quantitativer intraluminaler Druckmessungen mit dauerdurchströmten Meß-

kathetern zu untersuchen. Dabei sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Sind Motilitätsstörungen der Speiseröhre bei der Polyneuropathie festzustellen, und wenn ja, welcher Art?

2. Sind solche Veränderungen abhängig von der Genese der Polyneuropathie?

II. METHODIK und KRANKENGUT

1. Instrumente und Meßapparate

Die intraluminalen Druckmessungen wurden mit einem aus drei Polyäthylenkathetern vom Typ CLAY-ADAMS PE 190 bestehenden Sondensystem durchgeführt. Die Katheter waren 1,25 m lang und hatten einen Innendurchmesser von 1,1 mm. Ihre distalen Enden wurden von einer Metallolive zusammengefaßt. Jeder Katheter hatte eine seitliche Öffnung von 1 mm Durchmesser, die sich jeweils 5, 10 und 15 cm oberhalb der Metallolive befand. Distal der Öffnung waren die Katheter durch einen Metallstift mit einem Durchmesser von 1,2 mm verschlossen. Mit der Sonde war eine gleichzeitige Druckmessung an drei verschiedenen Punkten in der Speiseröhre möglich. Die proximalen Katheterenden wurden über Dreiwegehähne an Druckwandler (BELL & HOWELL, Typ 4-327-L 223) angeschlossen . Nach luftblasenfreier Füllung des Systems wurden über einen Seitenschluß die Katheter durch eine Dauerinfusionspumpe (Unita II, B. BRAUN) konstant mit destilliertem Wasser von Zimmertemperatur, 0,5 ml/min., durchströmt. Der intraluminale Druck des Ösophagus und die Muskelspannung um die Katheteröffnungen während einer phasischen oder tonischen Kontraktion verursachen dann einen Widerstand gegen den Wasserausstrom, der von den Druckwandlern als Druck gemessen wurde. Ein am Hals des Patienten oberhalb des Kehlkopfes befestigter Pulswellenaufnehmer registrierte die Kehlkopfbewegung zu Beginn jedes Schluckaktes, ein Thermistor vor der Nasenöffnung die Atemtätigkeit. Drucke, Pneumogramm und Schluck-

aktmarkierung wurden gleichzeitig auf einem Direktschreiber (Pigmentbandpolygraph, HELLIGE, Programm 19) aufgezeichnet, Alle Druckwerte wurden in mm Hg ausgedrückt. Die Papiervorschubgeschwindigkeit konnte am Polygraphen variiert werden. Im Bereich des gastro-ösophagealen Sphinkters und des corpus oesophagi wurde eine Geschwindigkeit von 2,5 mm/sec gewählt, im Bereich des pharyngo-ösophagealen Sphinkters und des Pharynx eine von 1o mm/sec.

2. Untersuchungsgang

Die meisten Patienten wurden morgens nüchtern untersucht. Mindestens waren 6 Stunden seit der letzten Mahlzeit vergangen. Das Sondensystem wurde dem sitzenden Patienten ohne Rachenanästhesie durch den Mund eingeführt. Die eigentliche Untersuchung fand in waagerechter Rückenlage statt. Die Druckwandler befanden sich in Höhe der mittleren Axillarlinie auf einem höhenverstellbaren, fahrbaren Tisch. Es wurde darauf geachtet, daß die Katheter weder eingeklemmt noch geknickt waren. Sobald sich alle drei Katheteröffnungen im Magenfundus befanden - erkennbar an positiven Atemschwankungen bei Inspiration - wurde das Kathetersystem in Halbzentimeterschritten aus dem Magenfundus in die Speiseröhre gezogen. Nach jedem Schritt wurde der Patient aufgefordert zu schlucken. Länge und Lage des gastro-ösophagealen Sphinkters sowie sein Ruhedruck und seine Tätigkeit nach Schlucken wurden auf diese Weise von allen 3 Kathetern nacheinander erfaßt. Wenn die proximale Katheteröffnung im corpus oesophagi, die mittlere im Sphinkter und die distale im Fundus gelegen waren, wurde

ein Bauchkompressionstest durchgeführt. Dazu wurde durch manuelle Kompression des Abdomens eine Druckerhöhung von etwa 10 mm Hg im Magenfundus erzeugt und gleichzeitig das Druckverhalten im gastro-ösophagealen Sphinkter und im Speiseröhrenkörper notiert. In Zentimeterschritten wurde die Sonde durch corpus oesophagi, pharyngo-ösophagealen Sphinkter und Pharynx zurückgezogen. Hierbei wurden registriert Ruhedruck, Amplitude, Dauer und Fortleitgeschwindigkeit schluckabhängiger und, falls vorhanden, spontaner Kontraktionen in corpus oesophagi und Pharynx sowie die Druckverhältnisse am oberen Sphinkter in Ruhe und beim Schlucken. Die Patienten wurden während des stufenweisen Sondenrückzuges bei jeder Stufe aufgefordert zu schlucken, weiteres Schlucken wurde nach Möglichkeit vermieden.

3, Krankengut

Es wurden 46 an einer Polyneuropathie erkrankte Patienten untersucht, davon 13 Frauen und 33 Männer mit einem Durchschnittsalter von 48 Jahren (19 bis 79 J.). Das Vergleichskollektiv bestand aus 17 Frauen und 31 Männern mit einem Durchschnittsalter von 38 Jahren (19 bis 69 J.)(33).

Polyneuropathieursachen waren:

	Anzahl
1. eine Urämie	20
2. eine zytostatische Behandlung mit Vincristin	10
3. unbekannt oder nicht sicher geklärt	16

Die Diagnose der Polyneuropathie wurde als Zufallsbefund bei der neurologischen Untersuchung gestellt oder auf Grund von Beschwerden der Patienten, wie Parästhesien oder Paresen. Die Diagnose wurde in den meisten Fällen durch elektromyographische Untersuchungen (Universitäts-Nervenklinik Marburg, Dr. Hökendorf) bestätigt. Bei den zytostatisch behandelten Patienten wurde wegen der schweren Erkrankung und des meist schlechten Allgemeinzustandes sowie der ausgeprägten neurologischen Veränderungen auf eine besondere elektromyographische Untersuchung verzichtet.

Bei den Urämie-Patienten handelte es sich um chronisch Nierenkranke, die in der Hämodialyse-Abteilung der Medizinischen Klinik der Philipps-Universität Marburg behandelt wurden. Die Krankheitsdauer betrug zwischen 2 Monaten und 10 Jahren.

Bei den Polyneuropathie-Kranken ohne sicher geklärte Ursache waren die Symptome zum Teil während oder nach einem katarrhalischen Infekt in Erscheinung getreten. Ein bakterieller oder viraler Erreger war jedoch nicht nachgewiesen.

Die zytostatisch behandelten Patienten wurden während der Therapie untersucht. Es lag bei 4 Patienten eine Lymphogranulomatose vor, bei 5 Patienten ein Lympho- oder Rethotelsarkom und bei 1 Patienten eine andere lymphoproliferative Erkrankung. Die Behandlung erfolgte nach de VITA oder nach dem COP-Schema, in je einem Fall nach KLEIN und nach LUCE (21). Die Kranken hatten zur Zeit der definitiven Messung 2 bis 34 mg Vincristin innerhalb von 3 bis 63 Wochen erhalten.

Die letzte Vincristin-Gabe lag einen Tag bis 4 Wochen zurück.

Miteinander verglichen wurden die Meßwerte des Gesamtkollektivs und des Vergleichskollektivs, die der Einzelkollektive und des Normalkollektivs sowie die der Einzelkollektive untereinander. Zur statistischen Auswertung wurde der t-Test für unabhängige Stichproben nach STUDENT verwendet. Alle im Text angegebenen Werte beziehen sich auf die Mittelwerte ± 1 Standardabweichung (s).

III. ERGEBNISSE

1. Pharynx und pharyngo-ösophagealer Sphinkter bei Kranken mit einer Polyneuropathie.

Manometrischer Ausdruck der Kontraktionskraft des Pharynx nach Schluckakten sind Kontraktionshöhe und Kontraktionsdauer. Bei den Polyneuropathie-Patienten war die Kontraktionsamplitude mit 43,2 ± 9,8 mm Hg signifikant ($p < 0,01$) größer als bei Normalpersonen (33), die Kontraktionsdauer lag mit 0,59 ± 0,1 sec im Normbereich (Tab.1). Von den Einzelkollektiven zeigten nur die Urämie-Patienten mit 48,7 ± 9,3 mm Hg einen signifikant höheren Wert ($p < 0,001$) als Kontrollpersonen; dieser Wert unterschied sich auch von den anderen Polyneuropathie-Kranken signifikant (Tab.IV). Die Kontraktionsdauer entsprach bei allen Einzelkollektiven dem Normalwert (Tab.V).

Die durch den Schluckakt willkürlich ausgelöste Kontraktion pflanzte sich bei den Patienten mit einer Polyneuropathie mit 23,5 ± 5,4 cm/sec fort. Die Einzelkollektive verhielten sich gleich (Tab.VI).

Der Ruhedruck im Bereich des pharyngo-ösophagealen Sphinkters war bei Polyneuropathie-Kranken um 26,3 ± 13,8 mm Hg höher als der Pharynxdruck. Die Untergruppen verhielten sich gleichartig. Nach jedem Schluckakt erfolgte eine vollständige und zeitgerechte reflektorische Erschlaffung des oberen Sphinkters, wobei die Schluckkontraktion im Pharynx während der Erschlaffung des pharyngo-ösophagealen Sphinkters auf-

trat. Die Erschlaffung hielt bei den untersuchten Patienten 0,95 ± 0,3 sec an und entsprach damit exakt dem Wert von Gesunden (0,95 ± 0,3 sec).

Im Vergleich zu den von HEITMANN und MÖLLER (33) mit gleicher Methodik ermittelten Normalwerten zeigte also nur die erhöhte Kontraktionsamplitude bei urämischen Polyneuropathie-Patienten eine Abweichung.

Tabelle 1: Mittelwerte, Standardabweichung, t- und p-Werte der einzelnen Parameter der Funktion von Pharynx und pharyngo-ösophagealem Sphinkter bei Normalpersonen (a) und Polyneuropathie-Kranken (b).

	a)	t	p	b)
Kontraktionshöhe im Pharynx (mm Hg)	36,3 ± 10,4	2,929	< 0,01	43,2 ± 9,8
Kontraktionsdauer im Pharynx (sec)	0,55 ± 0,1	1,705	< 0,1	0,59 ± 0,1
Geschwindigkeit der Kontraktionswelle im Pharynx (cm/sec)	24,4 ± 9,5	0,518	> 0,5	23,5 ± 5,4
Ruhedruck am oberen Sphinkter (mm Hg)	27,8 ± 7,2	0,547	> 0,5	26,3 ± 13,8
Dauer der Erschlaffung am oberen Sphinkter (sec)	0,95 ± 0,3	0,000		0,95 ± 0,3

2. Corpus oesophagi bei Kranken mit einer Polyneuropathie.

Der endexspiratorische Ruhedruck im corpus oesophagi bei Polyneuropathie-Patienten betrug 4,3 ± 2,0 mm Hg unter Fundusdruck (Tab.8).

Nach Schluckakten erschien im Speiseröhrenkörper in 77 % der Fälle eine peristaltische monophasische Kontraktionswelle (82 %, 71 %, 78 %), in 23 % traten nichtperistaltische Schluckkontraktionen auf (18 %, 29 %, 22 %). Die vom Schluckakt ausgelöste Kontraktionswelle pflanzte sich im corpus oesophagi bei Polyneuropathie-Kranken mit einer Geschwindigkeit von 4,3 ± 0,7 cm/sec fort. Sie war damit signifikant geringer als bei Gesunden ($p < 0,002$). Diese Verlangsamung trifft auch für alle Einzelkollektive zu. Untereinander zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Tab.IX).

Die Funktion des corpus oesophagi wird außer durch die Fortleitgeschwindigkeit auch durch die Amplitude und Dauer der Kontraktionen gekennzeichnet. Polyneuropathie-Patienten wiesen im proximalen Teil der Speiseröhre eine Kontraktionsamplitude von 35,1 ± 12,6 mm Hg und eine Kontraktionsdauer von 2,9 ± 0,4 sec auf. Die Kontraktionsdauer war mithin bei der Gesamtheit als auch bei den Untergruppen der Polyneuropathie-Patienten im proximalen Ösophagus signifikant verlängert ($p < 0,0001$). Untereinander verhielten sich die Einzelkollektive gleich (Tab.X). Mit einer Kontraktionsamplitude von 29,8 ± 7,3 mm Hg hatte die Vincristin-Gruppe die schwächsten Kontraktionen, gegenüber Gesunden waren sie sig-

nifikant abgeschwächt ($p < 0,01$). Bei den anderen Kranken mit einer Polyneuropathie entsprach die Kontraktionshöhe der bei Normalpersonen (Tab.XII). Zwischen den Einzelkollektiven zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

In der distalen Hälfte des corpus oesophagi betrug die Amplitude der Kontraktionen bei Polyneuropathie-Patienten 45,2 ± 17,6 mm Hg (Tab.XIII). Die Kontraktionen dauerten 4,2 ± 0,74 sec (Tab.XI). Die Amplitude der Kontraktionen war in den Teilkollektiven gegenüber Normalpersonen und untereinander nicht signifikant verändert, wenn auch die Variationsbreite größer war als bei Gesunden. Die Dauer der Kontraktionen war jedoch bei allen drei Polyneuropathie-Gruppen (Urämie, Vincristin-Therapie und unklare Ursache) mit 4,4 ± 0,73 sec ($p < 0.0001$), 4,1 ± 0,78 sec ($p < 0,01$) und 3,9 ± 0,64 sec ($p < 0,05$) signifikant verlängert (Tab.XI). Bei urämischen Polyneuropathie-Patienten dauerten die Kontraktionen (4,4 ± 0,73 sec) auch im Vergleich zu Polyneuropathie-Patienten unklarer Ursache (3,9 ± 0,64 sec) länger an ($p < 0,05$).

Im Vergleich zu den von HEITMANN und MÖLLER (33) ermittelten Normwerten war somit die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der peristaltischen Kontraktionswellen bei den untersuchten Polyneuropathie-Kranken verlangsamt, die Kontraktionsamplitude war aber nur bei Vincristin-Behandelten und nur im proximalen Teil der Speiseröhre verringert, die Kontraktionsdauer bei den Einzelkollektiven sowohl im proximalen wie im distalen corpus oesophagi verlängert.

Tabelle 2: Mittelwerte, Standardabweichung, t- und p-Werte der einzelnen Parameter der Funktion des corpus oesophagi bei Normalpersonen (a) und Polyneuropathie-Kranken (b)

	a)	t	p	b)
Geschwindigkeit der Kontraktionswelle im corpus (cm/sec)	5,0 ± 1,1	3,326	< 0,002	4,3 ± 0,7
Kontraktionshöhe im proximalen corpus (mm Hg)	39,0 ± 7,9	1,530	< 0,2	35,1 ± 12,6
Kontraktionshöhe im distalen corpus (mm Hg)	39,9 ± 11,3	1,719	< 0,1	45,2 ± 17,6
Kontraktionsdauer im proximalen corpus (sec)	1,9 ± 0,5	9,722	< 0,0001	2,9 ± 0,4
Kontraktionsdauer im distalen corpus (sec)	3,4 ± 0,75	5,178	< 0,0001	4,2 ± 0,74

3. Gastro-ösophagealer Sphinkter bei Patienten mit einer Polyneuropathie.

Die Länge des gastro-ösophagealen Sphinkters betrug bei Polyneuropathie-Patienten 2,75 ± 0,78 cm (Tab.3). Der maximale endexspiratorische Ruhedruck bei ihnen betrug 8,6 ± 4,6 mm Hg mehr als im Magenfundus. Er war damit signifikant niedriger als normal ($p < 0,05$). Von den Untergruppen hatten jedoch nur urämische Polyneuropathie-Patienten einen signifikant erniedrigten Sphinkterruhedruck von 8,2 ± 3,3 mm Hg ($p < 0,02$). Der Ruhedruck von Polyneuropathie-Kranken unklarer Ursache und Vincristin-Behandelten unterschied sich mit 9,0 ± 2,7 mm Hg bzw. 8,7 ± 8,3 mm Hg nicht von dem Normalkollektiv (33). Daß der endexspiratorische Ruhedruck am gastro-ösophagealen Sphinkter bei Vincristin-Behandelten gegenüber Normalpersonen nicht signifikant erniedrigt war, war auf den abnorm hohen Ruhedruck von 30 mm Hg über Fundus des Patienten R.B. (Alter 19 J.) zurückzuführen. Ohne Berücksichtigung dieses Wertes ergab sich für dieses Kollektiv ein durchschnittlicher Ruhedruck von 6,3 ± 3,7 mm Hg, der signifikant schwächer war als bei Gesunden und bei Polyneuropathie-Patienten unklarer Ursache.

Nach Schluckakten erfolgte in 69,7 % (71 %, 68 %, 70 %) eine Erschlaffung des gastro-ösophagealen Sphinkters. Die Zeit von der willkürlichen Auslösung des Schluckaktes bis zum Beginn der Erschlaffung des gastro-ösophagealen Sphinkters war bei allen untersuchten Polyneuropathie-Patienten 2,9 ± 0,6 sec lang. Diese Zeit ist signifikant länger als

normalerweise ($p < 0,0001$). Die Gruppe der Urämie-Patienten zeigte mit 2,6 ± 0,4 sec gegenüber den Polyneuropathie-Patienten unklarer Ursache mit 3,0 ± 0,6 sec und gegenüber den Vincristin-Behandelten mit 3,1 ± 0,9 sec eine signifikant kürzere Zeit, d.h. bei ihnen war die Reflexzeit am geringsten verlängert (Tab.XVI).

Die Dauer der Erschlaffung des unteren Sphinkters war bei Kranken mit einer Polyneuropathie mit 5,8 ± 1,2 sec signifikant länger als normal ($p < 0,02$). Sie betrug bei Urämie-Patienten 6,0 ± 1,1 sec, bei Polyneuropathie-Patienten unklarer Ursache und bei Vincristin-Behandelten 5,7 ± 1,2 sec. Sie war nur bei Urämie-Patienten signifikant verlängert ($p < 0,01$). Untereinander verhielten sich die Kollektive gleich.

Auf eine Druckerhöhung im Magenfundus um ungefähr 10 mm Hg reagierten Polyneuropathie-Patienten mit einer Sphinkterdruckerhöhung um 125 ± 55 %. Urämie-Kranke und Polyneuropathie-Patienten unklarer Ursache verhielten sich mit einer Steigerung des Sphinkterruhedruckes um 124 ± 34 % bzw. 144 ± 75 % wie Gesunde. Vincristin-Behandelte reagierten mit 94 ± 31 % unzureichend. Bei 5 von 8 Patienten dieses Kollektivs war der Bauchkompressionstest pathologisch, ebenfalls bei 4 Urämie-Patienten und 4 Polyneuropathie-Patienten unklarer Ursache.

Im Vergleich zu den von HEITMANN und HOLLER (33) bestimmten Normalwerten trat also die Erschlaffung des gastro-

ösophagealen Sphinkters bei allen Polyneuropathie-Patienten verspätet ein, und sie war verlängert. Der Ruhedruck am gastro-ösophagealen Sphinkter war bei Urämie-Kranken und Vincristin-Behandelten unter Vernachlässigung eines extrem hohen Wertes erniedrigt. Die Reaktion des Sphinkters auf abdominelle Drucksteigerung war bei Polyneuropathie-Patienten der Vincristingruppe deutlich zu schwach, in der Mehrzahl der Fälle pathologisch.

4. Einfluß von Lebensalter und äußeren Faktoren.

Das Alter der Patienten sowie die Dauer der Erkrankung hatten bei Polyneuropathie-Patienten keinen wesentlichen Einfluß auf die Störungen der Speiseröhrenfunktion.

Es ließ sich auch keine sichere Abhängigkeit der Funktionsstörungen der Speiseröhre von der Vincristin-Gesamtdosis nachweisen, jedoch ist die Zahl der Vincristin-Behandelten zu gering für eine endgültige Aussage bezüglich einer solchen Korrelation.

Tabelle 3: Mittelwerte, Standardabweichung, t- und p-Werte der einzelnen Parameter der Funktion des gastro-ösophagealen Sphinkters bei Normalpersonen (a) und Polyneuropathie-Kranken (b).

	a)	t	p	b)
Länge des gastro-ösophagealen Sphinkters (cm)	2,7 ± 0,7	0,325	> 0,5	2,75 ± 0,78
maximal-endexspiratorischer Ruhedruck über Fundusdruck (mm Hg)	10,5 ± 3,7	2,211	< 0,05	8,6 ± 4,6
Zeit vom Beginn des Schluckaktes bis zum Beginn der Erschlaffung (sec)	2,2 ± 0,3	5,159	< 0,0001	2,9 ± 0,6
Dauer der Erschlaffung (sec)	5,1 ± 0,7	2,532	< 0,02	5,8 ± 1,2

IV. DISKUSSION

Bei der Untersuchung der Speiseröhrenfunktion von 46 Polyneuropathie-Patienten, die mit einem Normalkollektiv von 48 gesunden Probanden (33) verglichen wurden, ergab sich, daß eine Störung der Ösophagusfunktion quantitativ meßbar wird, auch wenn von den Kranken noch keine Dysphagiesymptome empfunden werden. POPE (58) hat gezeigt, daß für die Erfassung schneller Druckveränderungen, wozu besonders die peristaltischen Kontraktionen im Speiseröhrenkörper zählen, eine Dauerdurchströmung der Druckmeßkatheter notwendig ist. Die Manometrie mittels dauerperfundierter Katheter kann diskrete Motilitätsstörungen bei Patienten mit einer Neuropathie aufdecken.

An den aus quergestreifter Muskulatur bestehenden Abschnitten des Digestionstraktes, also an Pharynx, pharyngo-ösophagealem Sphinkter und oberstem Teil des corpus oesophagi, stellten sich nur sehr geringe Veränderungen im Vergleich zu Normalpersonen heraus. Bevor der Befund einer erhöhten Kontraktionskraft des Pharynx bei Urämie-Patienten als eine charakteristische Erscheinung dieser Polyneuropathieform angesprochen wird, bedarf es der Bestätigung durch eine größere Untersuchungsserie. HEITMANN und Mitarbeiter (36) fanden bei diabetischen Polyneuropathie-Patienten eine unveränderte Funktion der quergestreiften Schlundmuskulatur. HEITMANN erklärt dies mit der Beschaffenheit der Muskelwand und der speziellen Innervation über Endplatten, die ein charakteristisches mechanisches und elektromyographisches Verhalten bewirken (37,45, 55).

Neuere Forschungsergebnisse lassen vermuten, daß die gewählte Perfusionsgeschwindigkeit von 0,5 ml/min. zu einer getreuen Druckwiedergabe besonders in den quergestreiften Muskelabschnitten nicht immer ausreichend ist (64). Eine methodisch bedingte Abweichung von den tatsächlichen Maximaldrucken ist mithin nicht auszuschließen.

FISCHER und Mitarbeiter (22) haben bei Patienten mit verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen eine Beteiligung der aus quergestreifter Muskulatur bestehenden Anteile des Oesophagus beschrieben, besonders bei Myasthenia gravis und myotonischer Dystrophie. Eine Schädigung der terminalen Innervation und der motorischen Endplatten wurde in diesen Fällen als Ursache angesehen. Die jetzige Beobachtung einer abgeschwächten Kontraktionsamplitude im proximalen corpus oesophagi bei Polyneuropathie-Kranken nach Vincristin ließe sich ebenfalls mit einer Schädigung der Endplatten erklären, haben doch ANDERSON, SONG und SLOTWINER (1) bei Ratten nach Gaben von Vincristin elektronenmikroskopisch eine degenerative Veränderung der Endplatten beschrieben. Die Reaktionsfähigkeit der quergestreiften Muskulatur im corpus oesophagi war bei allen untersuchten Polyneuropathie-Patienten herabgesetzt. Darauf weist die signifikant verlängerte Kontraktionsdauer im proximalen Anteil des Speiseröhrenkörpers hin. Dieser Befund unterscheidet sich von dem bei diabetischen Polyneuropathie-Kranken, bei denen HEITMANN und Mitarbeiter (36) eine normale Funktion der quergestreiften Muskulatur im corpus oesophagi beschrieben haben. Es erscheint daher

möglich, daß die Verlängerung der Kontraktionen im proximalen corpus oesophagi ein Charakteristikum nicht diabetischer Polyneuropathien ist.

Bei allen untersuchten Polyneuropathie-Patienten fand sich eine im Vergleich zum Normalkollektiv signifikant verlangsamte Fortleitungsgeschwindigkeit der peristaltischen Kontraktionen im corpus oesophagi. Weiter trat die Erschlaffung des gastro-ösophagealen Sphinkters verspätet ein, sie war außerdem verlängert. Diese Erschlaffung wird reflektorisch durch den Schluckakt ausgelöst und geht der Ankunft der peristaltischen Kontraktion voraus. Ähnliche Beobachtungen an der menschlichen Speiseröhre nach Schluckakten wurden nach Kälteeinwirkung (68) und bei Diabetes (36) gemacht. Bei neuromuskulären Erkrankungen fand man ebenfalls eine Verlangsamung der Kontraktionswelle bis zum vollständigen Verlust der Peristaltik, der Zeitpunkt der Sphinktererschlaffung wurde jedoch als normal beschrieben (22). Es muß vermutet werden, daß Kälte, Diabetes und auch Polyneuropathien auf ein spezifisches neurales Steuerungs- und Überleitungssystem einwirken, das für die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der peristaltischen Ösophaguskontraktion und für den zeitlichen Ablauf der Erschlaffung des gastro-ösophagealen Sphinkters verantwortlich ist. Nach BURNSTOCK's Untersuchungen (5) am Darm hat CHRISTENSEN (10, 12) an der Speiseröhre des Opossums ein nicht adrenergisches inhibitorisches System beschrieben, das nach Stimulation reflektorisch die Ösophaguskontraktionen und die Sphinktererschlaffungen

auszulösen und zu steuern scheint. Neueste tierexperimentelle Untersuchungen machen es wahrscheinlich, daß dieser Reflex über den Nervus vagus geleitet wird (60), wobei Dopamin als Neurotransmitter diskutiert wird (20).

BRADLEY (3) fand bei Meerschweinchen nach Vincristin-Gaben (0,03 mg/kg Körpergewicht 2 x wöchentlich) eine Abnahme der maximalen Nervenleitgeschwindigkeit in Motoneuronen nach 8 Wochen auf 81 % des Normalwertes. CASEY und Mitarbeiter (6) stellten am Menschen nur eine unbedeutende Verringerung der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit fest, und BRADLEY und Mitarbeiter (4) fanden bei Menschen sogar eine unveränderte Nervenleitgeschwindigkeit. Die jetzigen manometrischen Befunde weisen darauf hin, daß bei Vincristin-Behandelten als Ausdruck der Polyneuropathie eine Störung des speziellen nicht adrenergischen inhibitorischen Nervensystems aufzutreten scheint und die Verlangsamung der peristaltischen Kontraktionen sowie die verspäteten und verlängerten Erschlaffungen des gastro-ösophagealen Sphinkters bewirkt. Es muß auch eine Abnahme der Nervenleitgeschwindigkeit als Folge einer axonalen Degeneration diskutiert werden, die als Nebenwirkung des Vincristin mehrfach beschrieben wurde (4, 25, 54).

Die Veränderungen der anderen untersuchten Parameter der Funktion des distalen Ösophagus (Ruhedruck am gastro-ösophagealen Sphinkter, Reaktion des Sphinkters auf Druckerhöhung im Magenfundus und Dauer der peristaltischen Kontraktionen im distalen corpus oesophagi) ließen sich am

ehesten als Ausdruck einer Störung der stimulierend wirkenden cholinergen Nerven erklären. Die Dauer der peristaltischen Kontraktionen im distalen corpus oesophagi war bei allen untersuchten Polyneuropathie-Patienten signifikant verlängert, die Amplitude der Kontraktionen war unverändert. Bei diabetischen Polyneuropathie-Kranken war hingegen eine Abschwächung der Kontraktionsamplituden bei unveränderter Kontraktionsdauer beobachtet worden (36). Diese divergierenden Befunde sprechen für unterschiedliche Angriffspunkte an den komplizierten neuralen Steuerungsmechanismen bei verschiedenen Neuropathie-Ursachen.

Die beobachteten Veränderungen am corpus oesophagi waren ausschließlich quantitativer Natur, eine Störung der Koordination der peristaltischen Kontraktionen, wie sie nach Vagotomie (2, 50), nach Zerstörung der intramuralen Ganglien wie bei der Achalasie (17, 31), bei dem diffusen Ösophagusspasmus (18, 34), bei schwerer Refluxösophagitis (35), bei der alkoholischen Polyneuropathie (67), im extrem hohen Alter (38, 63) oder bei verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen (22) beschrieben wurden, ließen sich bei dem jetzt untersuchten Kollektiv nicht nachweisen. Nur in einem Fall (Patient R.D., Alter 49 J., Gesamtdosis 23,4 mg Vincristin über 20 Wochen) waren 50 % der Schluckakte von simultanen, nicht fortgeleiteten Kontraktionen gefolgt. Andere Patienten mit entsprechenden oder höheren Vincristin-Dosen zeigten unverändert eine normale Peristaltik.

Das Gesamtkollektiv der Polyneuropathie-Kranken wies einen

geringeren Ruhedruck am gastro-ösophagealen Sphinkter auf als Normalpersonen. Chronisch Niereninsuffiziente und Polyneuropathie-Patienten unklarer Ursache hatten einen zwar verminderten Ruhedruck, der aber noch innerhalb der normalen Variationsbreite lag. Bei Vincristin-Behandelten betrug die Verschlußkraft nur noch 60 % des Normalwertes - ein extrem hoher Wert blieb unberücksichtigt. Sie nähert sich damit der Grenze, die einen inkompetenten Sphinkter kennzeichnet. Gastro-ösophagealer Reflux wird möglich (15, 29, 35, 50). In den letzten Jahren ist mittels quantitativer Meßmethoden die entscheidende Bedeutung des gastro-ösophagealen Sphinkters für die Verhinderung von Rückfluß demonstriert worden (35, 59), und zwar sowohl für den normotopen als auch für den verlagerten Sphinkter bei Hiatusgleithernien (15, 30). Die Verschlußkraft des gastro-ösophagealen Sphinkters ist kein statischer Wert, es ist vielmehr ein instabiler Zustand, der durch neurale Mechanismen (8, 9) und vielleicht auch durch hormonelle Einflüsse reguliert wird. So erhöht Gastrin den Sphinkterruhedruck, allerdings erst in pharmakologischen Dosen (7, 16, 24, 44), Die Abschwächung der Sphinkterverschlußkraft bei Polyneuropathie-Patienten dürfte aller Wahrscheinlichkeit nach über eine Beeinträchtigung der neuralen Steuerungsmechanismen und nicht der humoralen erfolgen.

Der gastro-ösophageale Verschlußmechanismus scheint am schwersten bei Patienten mit einer Vincristin-Polyneuropathie betroffen zu sein, denn bei diesen Patienten war die

Reaktion auf eine abdominelle Druckerhöhung in der Mehrzahl der untersuchten Fälle pathologisch. Eine Drucküberträgung in den corpus oesophagi wurde allerdings nicht beobachtet. Klinische Beschwerden bestanden bei keinem der Untersuchten. Für eine Schädigung viszeraler Nerven durch Zytostatika spricht auch die Beschreibung von gastro-intestinalen Schmerzzuständen bis zum paralytischen Ileus als Nebenwirkung einer Vincristin-Therapie (4, 6, 54, 62). Bei chronisch Niereninsuffizienten und bei Patienten mit einer idiopathischen Polyneuropathie blieb die Sphinkterreaktion auf eine Erhöhung des intraabdominellen Druckes unverändert. Der reaktive Sphinkterdruckanstieg bei Erhöhung des Bauchinnendruckes scheint über einen peripheren vago-vagalen Reflex zustandezukommen (19, 49). Das Bild der urämischen und der idiopathischen Polyneuropathie unterscheidet sich damit eindeutig von dem Zustand nach trunkulärer Vagotomie, wie er bei Versuchstieren (2, 19, 50) und beim Menschen (26) beschrieben wurde. Es unterscheidet sich ebenfalls von dem Zustand bei Patienten mit einer Vincristin-Polyneuropathie. Ähnlichkeiten bestehen aber zum Bild der diabetischen Polyneuropathie.

Eine Abhängigkeit von der Dauer der Erkrankung ließ sich in keinem der Kollektive nachweisen, auch eine Dosisabhängigkeit bei Patienten mit einer Vincristin-Neuropathie war nicht zu finden. Die bedeutsamste Veränderung, nämlich die pathologische Reaktion auf eine Druckerhöhung im Abdomen, stellte sich in einem Fall nach einmaliger Vincristin-Gabe,

bei zwei anderen Patienten nach dreimaliger Verabreichung heraus. SANDLER, TOBIN und HENDERSON (62) haben mitgeteilt, daß der Beginn akuter gastro-intestinaler Symptome den ersten Neuropathiezeichen, z,B. Reflexabschwächung, um Tage vorausgehen kann. Dieselben Autoren erwähnten chronische Obstipation, Anal-Sphinkterinkompetenz und Blasenatonie als häufigste gastro-intestinale Spätkomplikation. Offensichtlich wird von diesen Nebenwirkungen einer Vincristin-Therapie auch der Ösophagus betroffen.

Die Untersuchungen zeigen, daß bei Urämie-Patienten und bei Patienten mit einer Polyneuropathie unklarer Ursache eine Funktionsstörung der Ösophagusmotilität besteht, die in ihren Auswirkungen der Störung bei diabetischen Polyneuropathie-Patienten ähnlich ist und wohl auf eine Schädigung derselben neuralen Steuerungsmechanismen zurückgeführt werden kann.

Eine Desorganisation der Peristaltik mit einer Zunahme der nicht peristaltischen Kontraktionen, wie sie bei Alkoholikern (67) und bei Patienten mit verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen (22) beschrieben wurde, fand sich nicht. Die Peristaltik der Ösophaguskontraktionen war nur in einem Fall einer Vincristin-Polyneuropathie gestört. Es wurde in der jüngsten Zeit diskutiert, ob die Neuropathie durch das Vincristin oder durch das maligne Grundleiden verursacht wird. BRADLEY und Mitarbeiter (4) machen das Zytostatikum und nicht das bösartige Leiden verantwortlich ebenso wie CASEY und Mitarbeiter (6). Dabei können natürlich auch die

anderen Zytostatika, die in Kombination mit Vincristin gegeben werden, einen zusätzlichen ungünstigen Einfluß auf die Neuropathie haben.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die Tätigkeit der Speiseröhre wurde mittels quantitativer intraluminaler Druckmessungen bei 46 Patienten mit einer Polyneuropathie verschiedener Genese und unterschiedlicher Krankheitsdauer untersucht. Die Ergebnisse wurden mit denen von 48 gesunden Probanden verglichen. Folgende Befunde wurden erhoben:

1. An Pharynx und pharyngo-ösophagealem Sphinkter wurde außer einer erhöhten Kontraktionsamplitude bei urämischen Polyneuropathie-Patienten keine Veränderung der Muskeltätigkeit in Ruhe wie bei Schluckakten gefunden.
2. Im corpus oesophagi wurde eine signifikante Verlangsamung der peristaltischen Kontraktionswelle bei allen untersuchten Polyneuropathie-Kranken festgestellt, bei Vincristin-Behandelten zusätzlich im proximalen Teil der Speiseröhre eine Abnahme der Kontraktionsamplitude. Im distalen Speiseröhrenkörper war die Kontraktionsdauer bei allen untersuchten Patienten signifikant verlängert. Eine Störung der Koordination der Peristaltik wurde jedoch nicht beobachtet.
3. Die Erschlaffung des gastro-ösophagealen Sphinkters trat bei allen Polyneuropathie-Patienten verspätet ein und war verlängert. Der Ruhedruck am gastro-ösophagealen Sphinkter war bei Urämie-Kranken und Vincristin-Behandelten signifikant erniedrigt, bei den zytostatisch behandelten Patienten wurde in der Mehrzahl der Fälle auch eine pathologische Reaktion auf intraabdominelle Druckerhöhung gefunden. Symptome eines gastro-ösophagealen Reflukses traten nicht auf.

4. Die Dauer der Erkrankung, das Alter der Patienten sowie die verabreichte Gesamtdosis Vincristin scheinen keinen Einfluß auf die Funktion des Ösophagus zu haben.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, daß eine periphere Polyneuropathie mit einer Schädigung viszeraler Nerven einhergeht, und daß dadurch der Ablauf und die Koordination der Speiseröhrenmotilität gestört werden. Dabei scheint die Genese der Polyneuropathie von untergeordneter Bedeutung zu sein, denn es fanden sich zwischen den verschiedenen Polyneuropathie-Ursachen nur quantitative Unterschiede. Die ausgeprägtesten Veränderungen bestanden bei Patienten während und nach einer zytostatischen Therapie mit Vincristin; hier wäre auch am ehesten ein gastro-ösophagealer Reflux zu erwarten.

VI. LITERATUR

1. ANDERSON, P.J., SONG, S.K., SLOTWINER, P.: The fine structure of spheromembranous degeneration of skeletal muscle induced by vincristine.
J. Neuropath. exp. Neurol. 26 (1967), 15 -24

2. BINDER, H.J. et al.: The effect of cervical vagotomy on esophageal function in the monkey.
Surgery 64 (1968), 1075 - 1083

3. BRADLEY, W.G.: The neuromyopathy of vincristine in the Guinea Pig. An electrophysiological and pathological study.
J. neurol. Sci. 10 (1970), 133 - 162

4. BRADLEY, W.G., LASSMAN, L.P., PEARCE, G.W., WALTON, J.N.: The neuromyopathy of vincristine in man. Clinical, electrophysiological and pathological studies.
J. neurol. Sci. 10 (1970), 107 - 131

5. BURNSTOCK, G.: Evolution of the autonomic innervation of visceral and cardiovascular systems in vertebrates.
Pharmacol. Rev. 21 (1969), 247 - 324

6. CASEY, E.B., JELLIFE, A.M., Pamela M. Le QUESNE, Yvonne L. MILLETT: Vincristine neuropathy. Clinical and electrophysiological observations.
Brain 96 (1973), 69 - 86

7. CASTELL, D.C., HARRIS, L.D.: Hormonal control of gastroesophageal sphincter strength.
New Engl. J. Med. 282 (1970), 886 - 889

8. CHRISTENSEN, J., DANIEL, E.E.: Effects of some autonomic drugs on circular esophageal smooth muscle.
J. Pharmacol. Exp. Therapeutics 159 (1968), 243 - 249

9. CHRISTENSEN, J.: Pharmacology of the esophagus. Handbook of Physiology (C.F. Code, Editor) Section 6 Vol. IV 2325 - 2330 (Amer. Physiol. Soc., Washinhton 1968)

10. CHRISTENSEN, J.: Patterns and origin of some esophageal responses to stretch and electrical stimulation. Gastroenterology 59 (1970), 909 - 916

11. CHRISTENSEN, J.: Pharmacologic identification of the lower esophageal sphincter. J. Clin. Invest. 49 (1970), 681 - 691

12. CHRISTENSEN, J.: A new neural inhibitor in the gut. Gastroenterology 60 (1971), 1130 - 1131

13. CHRISTENSEN, J., CONKLIN, J.L., FREEMAN, B.W.: Physiologic specialization at esophagogastric junction in three species. Amer. J. Physiol. 225 (1973), 1265 - 1270

14. CODE, C.F., SCHLEGEL, J.F.: Motor action of the esophagus and its sphincter. Handbook of Physiology (C.F.Code, Editor) Section 6 Vol. IV, 1821 - 1839 (Amer. Physiol. Soc., Washington 1968)

15. COHEN, S., HARRIS, L.D.: Lower esophageal sphincter pressure as an index of lower esophageal sphincter streng Gastroenterology 58 (1970), 157 - 162

16. COHEN, S., LIPSCHUTZ, W.: Hormonal regulation of human lower esophageal sphincter competence: interaction of gastrin and secretin. J. Clin. Invest. 50 (1971), 449 - 454

17. CREAMER, B., OLSEN, A.M., CODE, C.F.: The esophageal sphincters in achalasia of the cardia (cardiospasm). Gastroenterology 33 (1957), 293 - 301

18. CREAMER, B., DONOGHUE, F.E., CODE, C.F.: Patterns of esophageal motility in diffuse spasm. Gastroenterology 34 (1958), 782 - 796

19. CRISPIN, J.S., McIVER, D.K., LIND, J.F.: Manometric study of the effect of vagotomy on the gastroesophageal sphincter. Canad, J. Surg. 10 (1967), 299 - 303

20. De CAMPE, P.J., CHRISTENSEN, J.: A dopamine receptor in esophageal smooth muscle of the opossum.
Proceedings of the Fifth International Symposium on Gastrointestinal Motility, Leuven 1975 (im Druck)

21. FAIRLEY, G.H., STANSFELD, A.G.: Malignant disorders of the lymph nodes. In: Blood and its disorders (Edited by R.M. HARDISTY and D.J. WEATHERALL)
Blackwell Scientific Publications, Oxford 1974

22. FISCHER, R.A., ELLISON, G.W. THAYER, W.R., SPIRO, H.M.; GLASER, G.H.: Esophageal motility in neuromuscular disorders.
Ann. Int. Med. 63 (1965), 229 - 248

23. FRIEDLAND, G.W., MELCHER, D.H., BERRIDGE, F.R., GRESHAM, G.H.: Debatable points in the anatomy of the lower oesophagus.
Thorax 21 (1966), 487 - 498

24. GILES, G.R., MASON, M.C., HUMPHRIES, C., CLARK, C.G.: Action of gastrin on the lower oesophageal sphincter in man.
Gut 10 (1969), 730 - 734

25. GOTTSCHALK, P.G., DYCK, P.J., LIELY, J.M.: Vinca alkaloid neuropathy: Nerve biopsy studies in rats and in man.
Neurology 18 (1968), 875 - 882

26 .HADDAD, J.R.: Relation of gastroesophageal reflux to yield sphincter pressures.
Gastroenterology 58 (1970), 175 - 184

27. HARRIS, L.D., POPE, C.E. II: "Squeeze" vs. resistance: An evaluation of the mechanism of sphincter competence.
J. Clin. Inv. 43 (1964), 2272 - 2278

28. HARRIS, L.D., WINANS, C.S., POPE, C.E.: Determination of yield pressures: a method for measuring anal sphincter competence.
Gastroenterology 50 (1966), 754 - 760

29. HEITMANN, P.: Der gastroösophageale Verschlußmechanismus bei Hiatusgleithernien.
Internist 10 (1969), 249 - 258

30. HEITMANN, P., WOLF, B.S., SOKOL, E.M., COHEN, B.M.: Simultaneous cineradiographic-manometric study of the distal esophagus: small hiatal hernias and rings. Gastroenterology 50 (1966), 737

31. HEITMANN, P., ESPINOZA, J., CSENDES, A.: Physiology of the distal esophagus in achalasia. Scand. J. Gastroent. 4 (1969), 1 - 11

32. HEITMANN, P., MÖLLER, N.: The effect of metoclopramide on the gastroesophageal junctional zone and the distal esophagus in man. Scand. J. Gastroent. 5 (1970), 621 - 625

33. HEITMANN, P., MÖLLER, N.: Intraluminale Druckmessungen an der gastroösophagealen Übergangszone und am distalen Ösophagus bei gesunden Erwachsenen. Dtsch. med. Wschr. 95 (1970), 1963 - 1969

34. HEITMANN, P.: Der idiopathische diffuse Ösophagusspasmus. Dtsch. med. Wschr. 96 (1971), 1668 - 1675

35. HEITMANN, P.: Die funktionellen Grundlagen des gastro-ösophagealen Refluxes bei Hiatushernien. Leber-Magen-Darm 2 (1972), 23 - 27

36. HEITMANN, P., STÖSS, U., GOTTESBÜREN, H., MARTINI, G.A.: Störungen der Speiseröhrenfunktion bei Diabetikern. Dtsch. med. Wschr. 98 (1973), 1151 - 1155

37. HELLEMANS, J., VANTRAPPEN, G., VALEMBOIS, P., JANSSENS, J., VANDENBROUCKE, J.: Electrical activity of striated and smooth muscle of the esophagus. Am. J. Dig. Dis. 13 (1968), 320 - 334

38. HELLEMANS, J.: Invloed van de leeftijd op de motorische funktie van de slokdarm. Lannoo, Tielt 1970

39. HOOKMAN, P., FLEISCHER, J.: Cholinergic alteration of esophageal sphincter pressure. Gastroenterology 56 (1969), 1169

40. HORGAN, J., DOYLE, J.S.: Manometric esophageal motolity studies in diabetics without neuropathy.
I. J.Med. Sc. 2 (1969), 475 - 480

41. HORGAN, J., DOYLE, J.S.: A comparative study of esophageal motility in diabetics with neuropathy.
Chest 60 (1971), 170 - 174

42. HURWITZ, A.L., NELSON, J,A., HADDAD, J.K.: Oropharyngeal dysphagia. Manometric and cine esophagographic findings.
Amer. J. Dig. Dis. 20 (1975), 313 - 324

43. INGELFINGER, F.J.: esophageal motolity.
Physiol. Review 38 (1958), 533 - 584

44. JENNEWEIN, H.M., WALDECK, F., PRAHL, K.: Zur Beeinflussung des unteren Osophagussphinkters durch gastrointestinale Hormone beim Hund.
Leber-Magen-Darm 2 (1972), 17 - 19

45. KANTROWITZ, P.A., SIEGEL, C.J., STRONG, J.M., HENDRIX, T.R. Response of the human oesophagus to d-tubo-curarine and atropine.
Gut 11 (1970), 47 - 50

46. KLEIN, H.O., LENNARTZ, K.J.: Chemotherapy after synchronization of tumor cells.
Semin. Hematol. 11 (1974), 203

47. LEPOW, H.: The anatomy of the lower esophageal vestibalar complex.
Jew. Mem. Hosp. Bull. 7 (1962), 55 -62

48. LIND, J.F., WARRIAN, W.G., WANKLING, W.J.: Responses of thegastroesophageal junctional zone to increases in abdominal pressure.
Canad. J. Surg. 9 (1966), 32 - 38

49. LIND, J.F., CRISPIN, J.S., McIVER, D.K.: The effect of atropine on the gastroesophageal sphincter.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 46 (1967), 235 - 238

50. LIND, J.F., COTTON, D.J., BLANCHARD, R., CRISPIN, J.S., DIMOPOLOS, G.E.: Effect of thoracic displacement and vagotomy on the canine gastroesophageal junctional zone. Gastroenterology 56 (1969), 1078 - 1085

51. LIPSCHUTZ, W., COHEN, S.: Physiological determinants of lower esophageal sphincter function. Gastroenterology 61 (1971), 16 - 24

52. LUCE, J.K., GAMBLE, J.F., WILSON, H.E., MONTO, R.W. u.a.: Combined cyclophosphamide, vincristine and prednisone therapy of malignant lymphoma. Cancer 28 (1971), 306

53. MANDELSTAM, P., SIEGEL, Ch.J., LIEBER, A., SIEGEL, M.: The swallowing disorder in patients with diabetic neuropathy - gastroenteropathy. Gastroenterology 56 (1969), 1 - 12

54. McLEOD, J.G., PENNY, R.: Vincristine neuropathy: an electrophysiological and histological study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 32 (1969), 297 - 304

55. MONGES, H., SALDUCCI, J., ROMAN, C.: Etude électromyographique de la contraction oesophagienne chez l'homme normal. Arch. Fr. Mal. Appar. Dig. 57 (1968), 545 - 560

56. NAGLER, R., SPIRO, H.M.: Segmental response of the inferior esophageal sphincter to elevated intragastric pressure. Gastroenterology 40 (1961), 405 - 408

57. POPE, C.E.: A dynamic test of sphincter strength: its application to the lower esophageal sphincter. Gastroenterology 52 (1967), 779 - 786

58. POPE, C.E.: Effect of infusion on force of closure measurements in the human esophagus. Gastroenterology 58 (1970), 616 - 624

59. POPE, C.E.: The esophagus : 1967 to 1969, Part I. Gastroenterology 59 (1970), 460 - 476

60. MATTAN, S. GOYAL, R.K.: Neural control of the lower esophageal sphincter. Influence of the vagus nerves.
J. clin. Invest. 54 (1974), 899 - 906

61. ROMAN, C.: Controle nerveux du péristaltisme oesophagien.
Journal de Physiologie 58 (1966), 79 - 108

62. SANDLER, S.G., TOBIN, W., HENDERSON, E.S.: Vincristine-induced neuropathy.
Neurology 19 (1969), 367 - 374

63. SOERGEL, K.H., ZBORALSKE, F., AMBERG, J.R.: Presby-esophagus : Esophageal motility in nonagenarians.
J. Clin. Invest. 43 (1964), 1472 - 1479

64. STEFF, J.J., DODDS, W.J., HOGAN, W.J., LINEHAN, J.H., STEWART, E.T.: Intraluminal esophageal manometry: an analysis of variables affecting recording fidelity of peristaltic pressures.
Gastroenterology 67 (1974), 221 - 230

65. STELZNER, F., LIESE, W.: Der angiomuskuläre Dehnverschluß der terminalen Speiseröhre.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 321 (1968), 35 - 64

66a. WEISS, H.D.: Neurotoxicity of commonly used antineoplastic agents, I und II.
N. Engl. J. Med. 291 (1974), 75 - 81 u. 127 - 133

b. Editorial: Neuropathy in uremic patients on dialysis.
N. Engl. J. Med. 292 (1975), 1075

67. WINSHIP, D.H., CAPLISCH, C.A., ZBORALSKE, F.Z., HOGAN, W.J. Deterioration of esophageal peristalsis in patients with alcoholic neuropathy.
Gastroenterology 55 (1968), 173 - 178

68. WINSHIP, D.H., ZBORALSKE, F.Z.: Influence of bolus temperature on human esophageal motor function.
J. Clin. Invest. 49 (1970), 243 - 250

69. ZBORALSKE, F.Z., AMBERG, J.R., SOERGEL, K.H.: Presby-esophagus : cineradiographic manifestations.
Radiology 82 (1964), 463 - 467

Tabelle I: Patienten mit einer urämischen Polyneuropathie

Patient		Alter	Geschlecht	Dauer der chron. Niereninsuffizienz in Jahren
1	M.,K.	66	w	2
2	H.,E.	60	m	4
3	G.,H.	38	m	2
4	H.,K.	40	w	5
5	K.,K.	35	m	4
6	T.,E.	55	w	10
7	K.,H.	52	m	3
8	R.,G.	45	w	2
9	S.,K.	47	m	4 Mon.
10	Z.,R.	62	m	3
11	W.,U.	32	w	2
12	M.,R.	59	m	6
13	B.,E.	42	w	2 Mon.
14	B.,R.	69	m	8
15	S.,R.	66	m	5
16	K.,H.	68	m	1
17	B.,K.	60	m	1
18	T.,H.	63	m	4
19	G.,E.	46	m	1,5
20	S.,B.	59	m	7

Anzahl: w 6 Durchschnittsalter: 50 Jahre
m 14

Tabelle II: Patienten nach einer zytostatischen Therapie mit Vincristin

Patient	Alter	Geschlecht	Diagnose	Vincristin-menge in mg	Dauer der Therapie
1 B.,R.	19	m	M.Hodgkin	12,5	6,5 Wochen
2 H.,K.	35	m	M.Hodgkin	7,6	5 Wochen
3 O.,W.	55	m	Lymphosarkom	28,0	32 Wochen
4 M.,N.	53	m	Generalisierte maligne Retikulose	2,o	einmalige Dosis
5 W.,O.	57	m	Lymphosarkom	34,0	63 Wochen
6 L.,W.	40	m	M.Hodgkin	32,4	21 Wochen
7 S.,E.	60	m	Retikulo-Lympho-Sarkom	2,5	einmalige Dosis
8 D.,R.	49	m	M.Hodgkin	23,4	20 Wochen
9 L.,E.	60	w	Retikulosarkom	5,o	3 Wochen
10 S.,H.	50	m	Retikulo-Lymphosarkom	8,0	6 Wochen

Anzahl: w 1
m 9

Durchschnittsalter: 46 Jahre

Tabelle III: Patienten mit einer Polyneuropathie unklarer Ursache

Patient		Alter	Geschlecht
1	B.,H.	45	m
2	M.,K.	79	m
3	S.,C.	29	w
4	K.,R.	57	m
5	H.,L.	52	m
6	W.,D.	32	w
7	B.,B.	60	m
8	M.,E	61	m
9	H.,W.	62	m
10	R.,R.	43	w
11	K.,M.	32	w
12	S.,D.	21	m
13	S.,H.	20	m
14	W.,G.	28	w
15	[illegible]	[illegible]	[illegible]
16	[illegible]	[illegible]	[illegible]

Anzahl: w 6 Durchschnittsalter: 44 Jahre
m 10

Tabelle IV: Kontraktionshöhe im Pharynx in mm Hg bei Normalpersonen (a), Patienten mit einer urämischen Polyneuropathie (b), Polyneuropathie-Patienten ohne sichere Ursache (c) und Vincristin-Behandelten (d)

Normalkollektiv a)	mm Hg	Patient Nr. b)	mm Hg	Patient Nr. c)	mm Hg	Patient Nr. d)	mm Hg
1	22	1	58,50	21	39,37	37	37,50
2	36	2	44,15	22	42,21	38	30,12
3	31	3	47,12	23	38,27	39	38,70
4	36	4	53,28	24	39,92	40	51,00
5	55	5	57,09	25	52,72	41	22,45
6	52	6	45,86	26	42,00	42	33,00
7	41	7	37,56	27	35,00	43	43,50
8	18	8	49,07	28	29,21	44	37,00
9	20	9	52,00	29	30,25	45	38,00
10	41	10	46,64	30	35,40	46	49,00
11	44	11	44,40	31	37,80		
12	44	12	55,45	32	31,56		
13	31	13	53,00	33	53,10		
14	40	14	38,00	34	49,23		
15	25	15	49,08	35	48,00		
16	46	16	39,53	36	30,48		
17	43	17	50,75				
18	47	18	33,10				
19	22	19	75,93				
20	36	20	44,30				
21	27	$\bar{x}_b$= 48,7±9,3		$\bar{x}_c$= 39,7±7,8		$\bar{x}_d$= 38,0±8,5	
22	46						
23	33	t(a,b)=4,304		t(a,c)=1,144		t(a,d)=0,466	
24	32	p(a,b)<0,001		p(a,c)<0,5		p(a,d)>0,5	
25	47						
26	16	t(b,c)=3,094		t(b,d)=3,052		t(c,d)=0,522	
27	35	p(b,c)<0,01		p(b,d)<0,01		p(c,d)>0,5	
28	50						
29	30						
30	45						
$\bar{x}_a$= 36,3±10,4							
t(a,bcd)=2,929							
p(a,bcd)<0,01							

Tabelle V: Kontraktionsdauer im Pharynx in sec bei Normalpersonen (a), Patienten mit einer urämischen Polyneuropathie (b), Polyneuropathie-Patienten ohne sichere Ursache (c) und Vincristin-Behandelten (d)

Normalkollektiv a)	sec	Patient Nr. b)	sec	Patient Nr. c)	sec	Patient Nr. d)	sec
1	0,6	1	0,57	21	0,62	37	1,05
2	0,6	2	0,73	22	0,69	38	0,48
3	0,44	3	0,49	23	0,50	39	0,57
4	0,44	4	0,56	24	0,62	40	0,62
5	0,56	5	0,53	25	0,62	41	0,55
6	0,44	6	0,57	26	0,55	42	0,56
7	0,54	7	0,61	27	0,57	43	0,43
8	0,50	8	0,50	28	0,56	44	0,74
9	0,66	9	0,57	29	0,55	45	0,73
10	0,64	10	0,59	30	0,59	46	0,70
11	0,44	11	0,52	31	0,49		
12	0,60	12	0,72	32	0,50		
13	0,60	13	0,65	33	0,46		
14	0,40	14	0,53	34	0,57		
15	0,64	15	0,49	35	0,56		
16	0,57	16	0,69	36	0,52		
17	0,50	17	0,69				
18	0,70	18	0,61				
19	0,50	19	0,66				
20	0,60	20	0,50				
21	0,50	$\bar{x}_b=0,59\pm0,08$		$\bar{x}_c=0,56\pm0,06$		$\bar{x}_d=0,64\pm0,2$	
22	0,56						
23	0,40	$t(a,b)=1,501$		$t(a,c)=0,367$		$t(a,d)=1,889$	
24	0,53	$p(a,b)< 0,2$		$p(a,c)> 0,5$		$p(a,d)< 0,1$	
25	0,48						
26	0,64	$t(b,c)=1,245$		$t(b,d)=0,984$		$t(c,d)=1,512$	
27	0,60	$p(b,c)< 0,5$		$p(b,d)< 0,5$		$p(c,d)< 0,2$	
28	0,78						
29	0,52						
30	0,52						

$\bar{x}_a=0,55\pm0,1$
$t(a,bcd)=1,705$
$p(a,bcd)< 0,1$

Tabelle VI: Geschwindigkeit der Kontraktionswelle im Pharynx in cm/sec bei Normalpersonen (a), Patienten mit einer urämischen Polyneuropathie (b), Polyneuropathie-Patienten ohne sichere Ursache (c) und Vincristin-Behandelten

Normalkollektiv a)	cm/sec	Patient Nr. b)	cm/sec	Patient Nr. c)	cm/sec	Patient Nr. d)	cm/sec
1	20	1	19,80	21	25,00	37	-
2	25	2	22,93	22	20,83	38	20,85
3	16	3	28,32	23	20,02	39	25,00
4	21	4	16,67	24	23,60	40	22,23
5	-	5	29.85	25	30,00	41	22,25
6	17	6	27,76	26	20,83	42	22,50
7	17	7	20,85	27	25,00	43	28,33
8	-	8	22,92	28	25,00	44	15,65
9	23	9	20,83	29	15,83	45	19,20
10	38	10	25,00	30	16,67	46	21,00
11	-	11	25,00	31	22,23		
12	55	12	22,92	32	-		
13	-	13	41,70	33	34,98		
14	25	14	12,50	34	22,92		
15	25	15	23,97	35	25,00		
16	29	16	22,23	36	29,17		
17	50	17	31,25				
18	-	18	33,32				
19	28	19	25,00				
20	38	20	16,70				
21	-						
22	14	$\bar{x}_b$=24,0±6,4		$\bar{x}_c$=23,8±5,0		$\bar{x}_d$=21,9±3,5	
23	16						
24	9	t(a,b)=0164		t(a,c)=0,228		t(a,d)=0,767	
25	21	p(a,b)> 0,5		p(a,c)> 0,5		p(a,d)< 0,5	
26	25						
27	35	t(b,c)=0,100		t(b,d)=0,918		t(c,d)=0,998	
28	21	p(b,c)> 0,5		p(b,d)< 0,5		p(c,d)< 0,5	
29	-						
30	33						
$\bar{x}_a$=24,4±9,5							
t(a,bcd)=0,518							
p(a,bcd)> 0,5							

Tabelle VII: Ruhedruck am pharyngo-ösophagealen Sphinkter in mm Hg über Pharyngealdruck bei Normalpersonen (a), Patienten mit einer urämischen Polyneuropathie (b), Polyneuropathie-Patienten ohne sichere Ursache (c) und Vincristin-Behandelten (d)

Normal-kollektiv a)	mm Hg	Patient Nr. b)	mm Hg	Patient Nr. c)	mm Hg	Patient Nr. d)	mm Hg
1	12	1	18,0	21	19,0	37	46,0
2	35	2	10,5	22	4,0	38	37,0
3	38	3	35,0	23	15,0	39	8,5
4	33	4	39,0	24	27,0	40	61,0
5	20	5	36,0	25	10,0	41	10,0
6	40	6	28,0	26	20,3	42	25,0
7	32	7	19,0	27	50,0	43	16,0
8	23	8	10,0	28	9,3	44	30,0
9	21	9	23,5	29	17,0	45	22,5
10	33	10	31,0	30	16,0	46	24,0
11	22	11	26,5	31	42,0		
12	29	12	19,3	32	56,5		
13	24	13	29,3	33	31,5		
14	25	14	16,5	34	40,0		
15	23	15	13,5	35	51,3		
16	27	16	42,0	36	20,0		
17	18	17	32,7				
18	29	18	19,5				
19	24	19	41,5				
20	31	20	11,0				
21	27						
22	32	$\bar{x}_b=25,1\pm10,5$		$\bar{x}_c=26,8\pm16,4$		$\bar{x}_d=28,0\pm16,3$	
23	33	$t(a,b)=1,080$		$t(a,c)=0,287$		$t(a,d)=0,054$	
24	22	$p(a,b)< 0,5$		$p(a,c)> 0,5$		$p(a,d)> 0,5$	
25	15						
26	35	$t(b,c)=0,377$		$t(b,d)=0,591$		$t(c,d)=0,181$	
27	38	$p(b,c)> 0,5$		$p(b,d)> 0,5$		$p(c,d)> 0,5$	
28	32						
29	37						
30	21						

$\bar{x}_a=27,8\pm7,2$
$t(a,bcd)=0,547$
$p(a,bcd)> 0,5$

Tabelle VIII: Dauer der Erschlaffung am pharyngo-ösophagealen Sphinkter in sec bei Normalpersonen (a), Patienten mit einer urämischen Polyneuropathie(b), Polyneuropathie-Patienten ohne sichere Ursache (c) und Vincristin-Behandelten (d)

Normalkollektiv a)	sec	Patient Nr. b)	sec	Patient Nr. c)	sec	Patient Nr. d)	sec
1	1,0	1	0,88	21	0,59	37	1,47
2	0,9	2	0,78	22	0,54	38	0,90
3	1,2	3	1,38	23	1,03	39	0,66
4	1,1	4	1,68	24	0,99	40	0,79
5	1,6	5	0,92	25	0,77	41	0,78
6	1,0	6	1,08	26	0,68	42	0,85
7	1,5	7	0,76	27	1,27	43	0,63
8	0,8	8	0,95	28	0,75	44	0,99
9	0,9	9	1,03	29	1,31	45	1,01
10	1,2	10	1,21	30	0,80	46	0,90
11	1,1	11	0,94	31	0,83		
12	0,7	12	0,80	32	0,91		
13	1,2	13	0,86	33	0,80		
14	1,2	14	0,93	34	0,88		
15	0,8	15	0,74	35	0,81		
16	0,55	16	1,31	36	1,87		
17	0,46	17	1,06				
18	0,88	18	0,73				
19	1,2	19	1,35				
20	1,0	20	0,56				
21	0,5						
22	1,2	$\bar{x}_b$=1,0±0,3		$\bar{x}_c$=0,93±0,3		$\bar{x}_d$= 0,9 ± 0,2	
23	1,0	t(a,b)=0,577		t(a,c)=0,215		t(a,d)=0490	
24	0,8	p(a,b)> 0,5		p(a,c)> 0,5		p(a,d)> 0,5	
25	0,4						
26	0,88	t(b,c)=0,695		t(b,d)=0,950		t(c,d)=0,278	
27	0,8	p(b,c)< 0,5		p(b,d)< 0,5		p(c,d)> 0,5	
28	0,76						
29	0,7						
30	1,0						

$\bar{x}_a$=0,95±0,3

t(a,bcd)=0,000

Tabelle IX: Geschwindigkeit der Kontraktionswelle im corpus oesophagi in cm/sec bei Normalpersonen (a), Patienten mit einer urämischen Polyneuropathie (b), Polyneuropathie-Patienten ohne sichere Ursache (c) und Vincristin-Behandelten (d)

Normal-kollektiv a)	cm/sec	Patient Nr. b)	cm/sec	Patient Nr. c)	cm/sec	Patient Nr. d)	cm/sec
1	7,0	1	5,98	21	4,60	37	4,86
2	6,2	2	4,12	22	5,24	38	4,51
3	5,5	3	4,42	23	5,14	39	4,47
4	4,5	4	4,90	24	3,45	40	3,15
5	5,5	5	3,50	25	3,65	41	3,72
6	4,2	6	3,58	26	4,19	42	2,46
7	4,2	7	3,65	27	4,06	43	4,86
8	6,2	8	4,52	28	3,66	44	4,94
9	5,0	9	4,01	29	4,22	45	4,30
10	4,5	10	4,82	30	4,18	46	3,64
11	3,6	11	4,91	31	4,01		
12	5,0	12	5,18	32	6,10		
13	6,2	13	4,98	33	4,99		
14	7,0	14	4,73	34	3,71		
15	5,0	15	4,41	35	3,46		
16	5,5	16	4,01	36	4,84		
17	3,5	17	3,45				
18	3,6	18	4,30				
19	4,5	19	4,02				
20	3,8	20	4,69				
21	5,5						
22	4,2	$\bar{x}_b=4,4\pm0,64$		$\bar{x}_c=4,3\pm0,75$		$\bar{x}_d=4,1\pm0,8$	
23	6,2	$t(a,b)=2,204$		$t(a,c)=2,280$		$t(a,d)=2,357$	
24	3,8	$p(a,b)<0,05$		$p(a,c)<0,05$		$p(a,d)<0,05$	
25	5,5						
26	6,2	$t(b,c)=0,461$		$t(b,d)=1,154$		$t(c,d)=0,671$	
27	4,2	$p(b,c)> 0,5$		$p(b,d)< 0,5$		$p(c,d)> 0,5$	

$\bar{x}_a=5,0\pm1,1$

$t(a,bcd)=3,326$

$p(a,bcd)<0,002$

Tabelle X: Kontraktionsdauer im proximalen corpus oesophagi in sec bei Normalpersonen (a), Patienten mit einer urämischen Polyneuropathie (b), Polyneuropathie-Patienten ohne sichere Ursache (c) und Vincristin-Behandelten (d)

Normal-kollektiv a)	sec	Patient Nr. b)	sec	Patient Nr. c)	sec	Patient Nr. d)	sec
1	-	1	2,51	21	2,48	37	3,30
2	1,7	2	3,41	22	2,36	38	2,50
3	1,8	3	3,06	23	3,09	39	2,41
4	1,5	4	3,67	24	2,46	40	2,67
5	1,8	5	3,14	25	2,96	41	2,63
6	1,1	6	2,59	26	3,43	42	3,10
7	-	7	3,30	27	2,83	43	2,63
8	2,0	8	3,27	28	2,44	44	2,48
9	1,8	9	2,34	29	2,19	45	4,30
10	-	10	2,71	30	3,43	46	3,30
11	2,4	11	2,23	31	2,82		
12	2,8	12	2,85	32	3,38		
13	1,8	13	2,87	33	2,98		
14	2,2	14	2,47	34	3,22		
15	2,1	15	3,32	35	2,79		
16	3,3	16	2,98	36	2,73		
17	-	17	3,29				
18	1,6	18	2,80				
19	1,5	19	3,47				
20	2,0	20	2,92				
21	1,8						
22	-	$\bar{x}_b$=3,0±0,4		$\bar{x}_c$=2,8±0,4		$\bar{x}_d$=2,9±0,6	
23	-	t(a,b)=8,270		t(a,c)=6,234		t(a,d)=5,240	
24	1,7	p(a,b)<0,0001		p(a,c)<0,0001		p(a,d)<0,0001	
25	1,4						
26	2,2	t(b,c)=1,490		t(b,d)=o,545		t(c,d)=0,511	
27	2,0	p(b,c)< 0,2		p(b,d)> 0,5		p(c,d)> 0,5	
28	2,0						
29	1,8						
30	1,4						
31	1,9						

$\bar{x}_a$=1,9±0,5
t(a,bcd)=9,722
p(a,bcd)<0,0001

Tabelle XI: Kontraktionsdauer im distalen corpus oesophagi in sec bei Normalpersonen (a), Patienten mit einer urämischen Polyneuropathie (b), Polyneuropathie-Patienten ohne sichere Ursache(c) und Vincristin-Behandelten (d)

Normal-kollektiv a)	sec	Patient Nr. b)	sec	Patient Nr. c)	sec	Patient Nr. d)	sec
1	2,1	1	3,63	21	3,05	37	3,41
2	2,2	2	5,56	22	4,05	38	4,08
3	2,2	3	4,10	23	3,97	39	3,78
4	2,3	4	6,19	24	2,87	40	4,13
5	2,4	5	3,71	25	4,21	41	4,01
6	2,4	6	4,16	26	4,75	42	3,86
7	2,4	7	4,25	27	3,16	43	3,68
8	2,6	8	3,63	28	3,47	44	4,05
9	2,6	9	3,75	29	3,39	45	6,20
10	2,6	10	4,16	30	4,21	46	3,60
11	2,7	11	3,57	31	4,18		
12	2,8	12	4,93	32	4,22		
13	2,8	13	4,60	33	4,63		
14	2,9	14	4,11	34	4,63		
15	2,9	15	5,47	35	2,86		
16	2,9	16	4,24	36	4,36		
17	3,0	17	4,55				
18	3,0	18	4,72				
19	3,0	19	5,34				
20	3,1	20	4,42				
21	3,1						
22	3,1	$\bar{x}_b$=4,4±0,73		$\bar{x}_c$=3,9±0,64		$\bar{x}_d$=4,1±0,78	
23	3,2						
24	3,2	t(a,b)=5,033		t(a,c)=2,384		t(a,d)=2,662	
25	3,2	p(a,b)<0,0001		p(a,c)<0,05		p(a,d)<0,01	
26	3,2						
27	3,2	t(b,c)=2,155		t(b,d)=1,037		t(c,d)=0,713	
28	3,2						
29	3,3	p(b,c)<0,05		p(b,d)< 0,5		p(c,d)< 0,5	
30	3,4						
31	3,5						
32	3,5						
33	3,7						
34	3,9						
35	4,0						
36	4,1						
37	4,1						
38	4,1						
39	4,1						
40	4,2						
41	4,2						
42	4,2						
43	4,5						
44	4,6						
45	4,9						
46	5,1						
47	6,2						

$\bar{x}_a$=3,4±0,75

t(a,bcd)=5,178

p(a,bcd)<0,0001

Tabelle XII: Kontraktionshöhe im proximalen corpus oesophagi in mm Hg bei Normalpersonen (a), Patienten mit einer urämischen Polyneuropathie (b), Polyneuropathie-Patienten ohne sichere Ursache (c) und Vincristin-Behandelten (d)

Normalkollektiv a)	mm Hg	Patient Nr. b)	mm Hg	Patient Nr. c)	mm Hg	Patient Nr. d)	mm Hg
1	-	1	37,80	21	32,83	37	39,60
2	-	2	35,92	22	32,79	38	25,02
3	-	3	28,63	23	48,12	39	23,58
4	35	4	64,93	24	15,12	40	34,58
5	36	5	32,14	25	36,59	41	21,26
6	43	6	28,31	26	54,21	42	27,84
7	-	7	49,00	27	21,83	43	26,58
8	36	8	28,84	28	18,92	44	22,24
9	33	9	16,63	29	20,25	45	40,30
10	-	10	41,39	30	63,88	46	37,00
11	51	11	35,42	31	21,60		
12	49	12	32,11	32	47,73		
13	26	13	20,56	33	39,04		
14	39	14	14,62	34	45,29		
15	37	15	51,69	35	44,93		
16	51	16	34,33	36	38,07		
17	-	17	31,87				
18	44	18	50,07				
19	28	19	61,00				
20	41	20	38,18				
21	35						
22	-	$\bar{x}_b$=36,7±13,4		$\bar{x}_c$=36,3±14,1		$\bar{x}_d$=29,8±7,3	
23	-	t(a,b)=0,768		t(a,c)=0,844		t(a,d)=3,257	
24	37	p(a,b)< 0,5		p(a,c)< 0,5		p(a,d)<0,01	
25	40						
26	35	t(b,c)=0,086		t(b,d)=1,501		t(c,d)=1,342	
27	38	p(b,c)> 0,5		p(b,d)< 0,2		p(c,d)< 0,2	
28	47						
29	42						
30	22						
31	48						
$\bar{x}_a$=39,0±7,9							
t(a,bcd)=1,530							
p(a,bcd)< 0,2							

Tabelle XIII: Kontraktionshöhe im distalen corpus oesophagi in mm Hg bei Normalpersonen (a), Patienten mit einer urämischen Polyneuropathie (b), Polyneuropathie-Patienten ohne sichere Ursache (c) und Vincristin-Behandelten (d)

Normal-kollektiv a)	mm Hg	Patient Nr. b)	mm Hg	Patient Nr. c)	mm Hg	Patient Nr. d)	mm Hg
1	20	1	44,57	21	39,48	37	17,87
2	21	2	63,04	22	66,13	38	39,55
3	21	3	22,24	23	38,84	39	43,17
4	24	4	86,76	24	30,20	40	30,05
5	26	5	32,48	25	52,05	41	47,85
6	29	6	30,27	26	78,42	42	31,62
7	30	7	74,44	27	28,08	43	43,85
8	30	8	50,30	28	29,87	44	31,96
9	32	9	16,89	29	22,57	45	63,00
10	32	10	62,83	30	63,12	46	29,00
11	33	11	46,65	31	31,08		
12	34	12	58,03	32	44,40		
13	34	13	29,09	33	69,16		
14	35	14	26,86	34	74,26		
15	35	15	48,81	35	35,74		
16	36	16	31,94	36	58,60		
17	37	17	41,42				
18	37	18	61,20				
19	38	19	71,09				
20	38	20	41,32				
21	39						
22	39						
23	40	$\bar{x}_b$=47,0±18,9		$\bar{x}_c$=47,6±18,4		$\bar{x}_d$=37,8±12,5	
24	40	t(a,b)=1,894		t(a,c)=1,975		t(a,d)=0,522	
25	41						
26	41	p(a,b)< 0,1		p(a,c)< 0,1		p(a,d)> 0,5	
27	42						
28	43	t(b,c)=0,095		t(b,d)=1,388		t(c,d)=1,478	
29	43						
30	43	p(b,c)> 0,5		p(b,d)< 0,2		p(c,d)< 0,2	
31	46						
32	47						
33	48						
34	49						
35	50						
36	50						
37	50						
38	50						
39	51						
40	52						
41	52						
42	54						
43	55						
44	57						
45	58						
46	33						

$\bar{x}_a$=39,9±11,3

t(a,bcd)=1,719

p(a,bcd)< 0,1

Tabelle XIV: Länge des gastro-ösophagealen Sphinkters in cm bei Normalpersonen (a), Patienten mit einer urämischen Polyneuropathie(b), Polyneuropathie-Patienten ohne sichere Ursache(c) und Vincristin-Behandelten (d)

Normal-kollektiv a)	cm	Patient Nr. b)	cm	Patient Nr. c)	cm	Patient Nr. d)	cm
1	3	1	4,5	21	2,0	37	3,0
2	3	2	4,0	22	3,5	38	1,5
3	4	3	2,5	23	3,0	39	3,0
4	4,5	4	2,5	24	2,0	40	2,0
5	3	5	2,5	25	2,0	41	3,0
6	2	6	2,5	26	2,0	42	3,5
7	3	7	2,5	27	2,0	43	2,5
8	4	8	4,0	28	1,5	44	2,0
9	3	9	2,5	29	3,5	45	2,0
10	1,5	10	3,0	30	2,5	46	2,5
11	2	11	4,0	31	1,5		
12	3	12	2,5	32	2,0		
13	3	13	4,0	33	3,0		
14	2,5	14	3,0	34	2,5		
15	4	15	3,5	35	1,5		
16	1,5	16	3,0	36	3,0		
17	3	17	4,5				
18	3	18	3,0				
19	2,5	19	2,5				
20	1,5	20	3,5				
21	2,5						
22	2,5	$\bar{x}_b$=3,2±0,7		$\bar{x}_c$=2,3±0,7		$\bar{x}_d$=2,5±0,6	
23	2,5	t(a,b)=2,675		t(a,c)=1,974		t(a,d)=0,838	
24	3						
25	3	p(a,b)<0,01		p(a,c)< 0,1		p(a,d)< 0,5	
26	2						
27	2						
28	2,5	t(b,c)=3,833		t(b,d)=2,699		t(c,d)=0,746	
29	2	p(b,c)<0,001		p(b,d)<0,02		p(c,d)< 0,5	
30	2,5						
31	2						
32	2						
33	3						
34	2,5						
35	3						
36	2,5						
37	2,5						
38	2						
39	3,5						
40	1,5						
41	2,5						
42	2						
43	3,5						
44	3,5						
45	3						
46	3						
47	2						

$\bar{x}_a$=2,7±0,7

t(a,bcd)=0,325

p(a,bcd)> 0,5

Tabelle XV: Maximal-endexspiratorischer Ruhedruck am gastro-ösophagealen Sphinkter in mm Hg über Fundusdruck bei Normalpersonen (a), Patienten mit einer urämischen Polyneuropathie (b), Polyneuropathie-Patienten ohne sichere Ursache (c) und Vincristin-Behandelten (d)

Normal-kollektiv a)	mm Hg	Patient Nr. b)	mm Hg	Patient Nr. c)	mm Hg	Patient Nr. d)	mm Hg
1	4	1	7	21	12	37	30
2	4	2	8	22	6	38	4
3	5	3	9	23	5	39	5
4	5	4	7	24	8	40	4
5	5	5	2	25	8	41	5
6	6	6	4	26	12	42	16
7	6	7	9	27	9	43	5
8	8	8	8	28	9	44	6
9	8	9	16	29	11	45	6
10	8	10	11	30	14	46	6
11	8	11	9	31	9		
12	8	12	11	32	4		
13	8	13	13	33	9		
14	8	14	6	34	10		
15	9	15	11	35	7		
16	9	16	6	36	11		
17	9	17	5				
18	9	18	5				
19	9	19	11				
20	6	20	6				
21	10						
22	10	$\bar{x}_b=8,2\pm3,3$		$\bar{x}_c=9,0\pm2,7$		$\bar{x}_d=8,7\pm8,3$	
23	10	$t(a,b)=2,407$		$t(a,c)=1,491$		$t(a,d)=1,090$	
24	10					$t_2(a,d)=3,125$	
25	10	$p(a,b)<0,02$		$p(a,c)< 0,2$			
26	10					$p(a,d)< 0,5$	
27	8					$p_2(a,d)<0,01$	
28	11						
29	11	$t(b,c)=0,782$		$t(b,d)=0,237$		$t(c,d)=0,134$	
30	12	$p(b,c)< 0,5$		$p(b,d)> 0,5$		$p(c,d)> 0,5$	
31	12						
32	12						
33	13						
34	13						
35	13						
36	14						
37	14						
38	14						
39	14						
40	14						
41	14						
42	15						
43	16						
44	16						
45	16						
46	16						
47	18						
48	18						

$\bar{x}_a=10,5\pm3,7$

$t(a,bcd)=2,211$

$p(a,bcd)<0,05$

Tabelle XVI: Zeit vom Beginn des Schluckaktes bis zum Beginn der Erschlaffung des gastro-ösophagealen Sphinkters in sec bei Normalpersonen (a), Patienten mit einer urämischen Polyneuropathie(b), Polyneuropathie-Patienten ohne sichere Ursache (c) und Vincristin-Behandelten (d)

Normal-kollektiv a)	sec	Patient Nr. b)	sec	Patient Nr. c)	sec	Patient Nr. d)	sec
1	1,6	1	2,53	21	3,58	37	2,27
2	1,6	2	2,77	22	4,33	38	3,17
3	1,6	3	2,59	23	2,64	39	3,28
4	1,8	4	3,20	24	2,58	40	3,24
5	2,0	5	2,33	25	2,87	41	3,20
6	2,0	6	2,09	26	2,45	42	2,70
7	2,0	7	2,77	27	2,88	43	2,24
8	2,0	8	1,98	28	3,80	44	2,63
9	2,0	9	2,67	29	3,47	45	5,30
10	2,2	10	2,99	30	3,57	46	2,90
11	2,2	11	2,36	31	2,03		
12	2,4	12	2,88	32	2,49		
13	2,2	13	2,16	33	2,38		
14	2,4	14	2,94	34	3,39		
15	2,4	15	2,60	35	3,23		
16	2,4	16	2,12	36	2,43		
17	2,4	17	3,60				
18	2,4	18	3,20				
19	2,4	19	2,54				
20	2,5	20	2,30				
21	2,8						
22	2,8						
$\bar{x}_a$=2,2±0,3		$\bar{x}_b$=2,6±0,4		$\bar{x}_c$=3,0±0,6		$\bar{x}_d$=3,1±0,9	
t(a,bcd)=5,159		t(a,b)=3,688		t(a,c)=5,412		t(a,d)=4,266	
p(a,bcd)<0,0001		p(a,b)<0,001		p(a,c)<0,0001		p(a,d)<0,001	
		t(b,c)=2,393		t(b,d)=2,125		t(c,d)=0,341	
		p(b,c)<0,05		p(b,d)<0,05		p(c,d)> 0,5	

Tabelle XVII: Dauer der Erschlaffung am gastro-ösophagealen Sphinkter in sec bei Normalpersonen (a), Patienten mit einer urämischen Polyneuropathie(b), Polyneuropathie-Patienten ohne sichere Ursache (c) und Vincristin-Behandelten (d)

Normal-kollektiv a)	sec	Patient Nr. b)	sec	Patient Nr. c)	sec	Patient Nr. d)	sec
1	4,0	1	4,27	21	4,59	37	6,67
2	4,0	2	7,60	22	5,71	38	4,73
3	4,4	3	7,27	23	6,01	39	5,91
4	4,4	4	8,42	24	5,64	40	7,57
5	4,4	5	5,31	25	5,73	41	4,96
6	4,4	6	6,84	26	7,22	42	6,96
7	4,4	7	6,55	27	4,71	43	5,64
8	4,4	8	6,35	28	6,35	44	3,60
9	4,8	9	4,79	29	4,90	45	6,00
10	4,8	10	4,84	30	5,71	46	5,50
11	5,0	11	5,69	31	4,53		
12	5,2	12	6,63	32	3,02		
13	5,2	13	5,85	33	6,06		
14	5,2	14	5,48	34	6,87		
15	5,6	15	5,78	35	5,43		
16	5,6	16	5,30	36	8,37		
17	5,6	17	3,68				
18	6,0	18	5,72				
19	6,0	19	7,04				
20	6,0	20	5,73				
21	6,0						
22	6,4						

$\bar{x}_a=5,1\pm0,7$	$\bar{x}_b=6,0\pm1,1$	$\bar{x}_c=5,7\pm1,2$	$\bar{x}_d=5,7\pm1,2$
$t(a,bcd)=2,532$	$t(a,b)=3,193$	$t(a,c)=1,940$	$t(a,d)=1,787$
$p(a,bcd)<0,02$	$p(a,b)<0,01$	$p(a,c)<0,1$	$p(a,d)< 0,1$
	$t(b,c)=0,781$	$t(b,d)=0,683$	$t(c,d)=0,000$
	$p(b,c)< 0,5$	$p(b,d)< 0,5$	

Herrn Professor Dr. G.A. Martini möchte ich für die Uberlassung des Arbeitsplatzes in der Medizinischen Klinik danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. M. Wienbeck für die Überlassung des Themas sowie für seine wertvollen Anregungen.

Lebenslauf:

Am 3. Juni 1947 wurde ich als zweites Kind des Zahnarztes E.O. Luther und seiner Ehefrau Annelise Luther, geborene Teutschebein, in Waltrop/Kreis Recklinghausen geboren. Von 1953 bis 1957 besuchte ich die Volksschulen in Marl und in Willingen/Waldeck, anschließend trat ich in die Upland-Schule, ein neusprachliches, naturwissenschaftliches Gymnasium in Willingen, ein. Nach der Übersiedlung nach Düsseldorf besuchte ich von 1958 bis 1966 das Rethel-Gymnasium in Düsseldorf, wo ich im Frühjahr 1966 die Reifeprüfung ablegte. Vom 1.10.1966 bis zum 30.9.1968 leistete ich Wehrdienst. Ab Oktober 1968 studierte ich an der Philipps-Universität Marburg Zahnheilkunde. Im März 1970 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Oktober 1971 die zahnärztliche Vorprüfung. Am 22. Juli 1974 bestand ich das Staatsexamen an der Philipps-Universität Marburg, und am 29. Juli 1974 wurde mir die Bestallung als Zahnarzt erteilt. Vom 1.November 1974 bis zum 31.März 1976 arbeitete ich als zahnärztlicher Assistent in einer Praxis in Kirchhain, seit dem 1.April 1976 bin ich in einer Praxis in Winnenden beschäftigt.

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten

Amon, Aurich, Bock, Bode, Dimroth, Goebell, Haan, Hennis, Hensel, Hering, Heuser, Hort, Janke, Karlson, Keil, Kühnel, Niemeyer, Petry, Pfütz, Remschmidt, Riecken, Rohen, Rosemann, Rupec, Schiff, Schmidt, Schmitz-Moormann, Schnell, Scriba, Spröggel, Thoenes, Walcher.